

Het serotoninesyndroom

Een literatuuroverzicht

*door W. Otte, W.W. van den Broek, T.K. Birkenhäger en
B.J.M. van de Wetering*

Samenvatting

Het serotoninesyndroom is een met enige regelmaat voorkomende levensbedreigende complicatie bij toepassing van (combinaties van) serotonerg werkende psychofarmaca. De publicaties erover lijken sinds de registratie van de selectieve serotonine-heropnameremmers te zijn toegenomen. Met name combinaties van monoamine-oxidaseremmers met selectieve serotonine-heropnameremmers en tricyclische antidepressiva blijken regelmatig aanleiding te geven tot de ontwikkeling van dit syndroom. Het is de bedoeling van dit artikel om de herkenning, behandeling en preventie van deze ernstige complicatie te bevorderen.

Inleiding

Betrokkenheid van de neurotransmitter serotonine (5-hydroxytryptamine) is beschreven bij een groot aantal psychiatrische ziektebeelden, zoals schizofrenie, stemmingsstoornissen, angststoornissen, impulscontrolestoornissen, slaapstoornissen, eetstoornissen, de obsessief-compulsieve stoornis, autisme en het premenstruele syndroom. Bij deze aandoeningen wordt een verstoring in activiteit van het serotonerge systeem verondersteld (Van Kempen 1995).

Er zijn diverse psychofarmaca die een stimulerende werking uitoefenen op het serotonerge systeem. Het meest bekend zijn de tricyclische antidepressiva (TCA's), de monoamine-oxidase (MAO)-remmers en de selectieve serotonine-heropnameremmers (SSRI's). In hoge doseringen of in combinatie met elkaar kunnen ze leiden tot toxische reacties, die het gevolg lijken te zijn van overstimulatie van de serotoninereceptoren en een veranderde serotonerge transmissie. In ernstige gevallen kan er een karakteristiek en soms fataal verlopend symptomencomplex optreden, dat in 1982 voor het eerst werd aangeduid met de naam '*serotoninesyndroom*' (Insel e.a. 1982). Overigens verscheen pas in 1991 het eerste overzichtsartikel hierover in de psychiatrische vakliteratuur (Sternbach 1991).

Inmiddels worden psychiaters geacht op de hoogte te zijn van het serotoninesyndroom als mogelijk gevolg van interactie van psychofarmaca, getuige de berisping op 13 april 1996 door het Medisch Tuchtcollege te Zwolle van een zenuwarts die een serotoninesyndroom bij een van zijn patiënten niet had onderkend (*De Psychiater*, januari 1997, p. 23-25).

In dit literatuuroverzicht worden symptomatologie, diagnostiek, pathofysiologie, farmacologische interacties en behandelingsmogelijkheden van het serotoninesyndroom besproken. De bedoeling is om de herkenning, behandeling en preventie van deze ernstige complicatie te bevorderen.

Symptomatologie en diagnostiek

Al in de jaren zestig werd melding gemaakt van de centrale effecten van hoge doseringen van de serotonineprecursor L-tryptofaan bij proefpersonen, namelijk: euforie, slaperigheid, nystagmus en andere neurologische verschijnselen (Smith en Prockop 1962). Verder bleek dat deze verschijnselen werden versterkt bij combinatie van L-tryptofaan met MAO-remmers (Oates en Sjoerdsma 1960) en bij combinatie van MAO-remmers en TCA's (Beaumont 1973). Er werd gesproken van een 'geagiteerd delier' met transpireren, hyperrigiditeit, hyperthermie, rusteloosheid, myoclonieën, versnelling van ademhaling en hartslag, convulsies, bewustzijnsstoornissen, coma en soms overlijden (White en Simpson 1981). Inmiddels is uit dierexperimenteel onderzoek naar de effecten van serotonerge stimulatie gebleken dat serotonine bij deze reacties een centrale rol speelt.

Het is bekend dat serotonerge psychofarmaca een aantal specifieke bijwerkingen kunnen veroorzaken, die naar alle waarschijnlijkheid ontstaan door stimulatie van de verschillende serotonine(sub)receptoren binnen en ook buiten het centrale zenuwstelsel. Het betreft de volgende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree, sedatie, anorexia, transpireren, seksuele functiestoornissen, tremoren, myoclonieën, slaapstoornissen, hoofdpijn, gewichtstoename en agitatie. De meeste hiervan worden alleen de eerste dagen na starten of na dosisverhoging van het middel gezien.

Bij ernstige toxische reacties door serotonerge hyperstimulatie, meestal veroorzaakt door interactie tussen meerdere serotonerg werkende psychofarmaca, kan een 'serotoninesyndroom' ontstaan, dat wordt gekenmerkt door het tezamen voorkomen van meerdere symptomen uit de volgende vier symptoomclusters: hyperthermie, extrapiramidale symptomen, autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornissen (zie tabel 1).

Een fataal verloop is meestal het gevolg van complicaties zoals: intravasale stolling, cardiale aritmieën, hypotensie en nierinsufficiëntie ten

Tabel 1: Symptomatologie van het serotoninesyndroom

hyperthermie	'extrapiramidale symptomen' ¹	autonome functiestoornissen	bewustzijnsstoornissen
	spierigiditeit	tachycardie	somnolentie
	tremoren	tachypnoe	coma
	tandradfenomeen	bloeddrukwisseling	angst, agitatie
	myoclonieën	transpireren	desoriëntatie
	hyperreflectie	misselijkheid, diarree	verwardheid
	ataxie	urine-incontinentie	hallucinaties
	bewegingsonrust		insulten

1. Het betreft deels ook piramidale, cerebellaire en neuromusculaire symptomen

gevolge van rhabdomyolyse. De ontstaansduur van de eerste symptomen van het serotoninesyndroom na inname van de oorzakelijke medicatie loopt uiteen van enkele uren tot enkele dagen en soms zelfs enkele weken. De herstelperiode na staken van de oorzakelijke medicatie kent eveneens een spreiding van enkele uren tot enkele weken. Deze spreiding wordt veroorzaakt door de farmacokinetische verschillen tussen de diverse medicamenten.

Differentiaaldiagnostisch zijn er een aantal condities die onderscheiden moeten worden van het serotoninesyndroom:

a) *Maligne neuroleptica syndroom (MNS)*. Met dit syndroom bestaat een zodanige overlap van symptomen dat beide condities klinisch vrijwel niet van elkaar te onderscheiden zijn (Kline e.a. 1989). In beide gevallen betreft het een delirant beeld, dat gekenmerkt wordt door hyperthermie, spierrigiditeit, autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornissen. Het cruciale verschil is dat het serotoninesyndroom niet wordt veroorzaakt door een neurolepticum, zoals wel het geval is bij het MNS (Caroff en Mann 1993). Vanwege de grote klinische overeenkomsten tussen beide syndromen werden er in de tijd voordat het serotoninesyndroom bekend was, met enige regelmaat case-reports gepubliceerd over een MNS, zonder dat de patiënt een neurolepticum had gebruikt. Er werd zelfs gesproken van het 'so-called neuroleptic malignant syndrome' (Kellam 1987) of van het 'maligne neuroleptica-syndroom zonder neuroleptica' (Brennan e.a. 1988; Baca en Martinelli 1990). Achteraf bezien lijkt er in veel van deze gevallen sprake te zijn geweest van het serotoninesyndroom. Door sommige auteurs wordt de mogelijkheid geopperd dat het serotoninesyndroom en het MNS wellicht beide representanten zijn van een door medicamenten veroorzaakt gegeneraliseerd hyperthermiesyndroom (Caroff 1980).

b) *Acute letale catatonie*. Deze levensbedreigende aandoening is reeds beschreven in de tijd voordat neuroleptica beschikbaar waren, bij voornamelijk jonge patiënten met schizofrenie (Stauder 1934). In dit tijdschrift beschreven Zwaan en Nolen (1989) de symptomatologie en be-

handeling van twee patiënten die waarschijnlijk leden aan letale catatonie. Het beeld wordt in de meeste gevallen in de beginfase gekenmerkt door neurasthene verschijnselen zoals moeheid, prikkelbaarheid, emotionaaliteit en hoofdpijn, later overgaand in (affectief gekleurde) psychotische symptomen. Meestal gaat het beeld na vier of vijf dagen over in akinetisch mutisme, catatonie en verwardheid, afgewisseld met extreme motorische opwinding. Daarnaast gaat het beeld gepaard met hyperthermie, heftig transpireren, tachypnoe, tachycardie, bloeddrukswelingen en bewustzijnsstoornissen (Mann e.a. 1986; Zwaan en Nolen 1989; Van Hoof en De Cuyper 1987). Over de pathogenese van de acute letale catatonie bestaat nog veel onduidelijkheid. Er wordt door de meeste auteurs gedacht aan een idiopathisch optredende stoornis in de centrale dopaminerge transmissie (Mann e.a. 1986).

c) *Tyramine-intoxicatie*. Hieraan moet worden gedacht bij gelijktijdig gebruik van MAO-remmers en tyraminerijke voeding of drank. De hiervoor kenmerkende symptomen zoals hoofdpijn, ernstige hypertensie en CVA's komen echter niet overeen met de symptomen van het serotoninesyndroom, zodat het onderscheid in de meeste gevallen tamelijk eenvoudig is.

d) *Delier*. Een delier met een metabole, medicamenteuze, infectieuze of andere somatische oorzaak, hetzij op neurologisch, hetzij op internistisch gebied, moet tot de differentiaaldiagnostische overwegingen behoren. Zo moet bij de combinatie van verwardheid, gestoord bewustzijn en hyperthermie (koorts) de mogelijkheid van meningitis of encefalitis worden overwogen. Vooral bij oudere patiënten die anticholinerge geneesmiddelen gebruiken, moet worden gedacht aan de mogelijkheid van een anticholinerg delier. Onderscheid is meestal goed mogelijk door de typische 'atropineverschijnselen' van het anticholinerg delier: droge huid en slijmvliezen, perifere vasodilatatie, wijde pupillen, verminderde peristaltiek en urineretentie (Van der Mast en Moleman 1988). Klinisch verschilt dit beeld van het serotoninesyndroom door het ontbreken van de spierrigiditeit en transpiratie.

e) *Lithiumintoxicatie*. Bij gebruik van lithium moet worden gedacht aan de mogelijkheid van een lithiumintoxicatie, al dan niet met verhoogde lithiumspiegels. De neurotoxische verschijnselen van lithium vertonen namelijk een grote mate van overlap met het serotoninesyndroom: bewustzijnsstoornissen, extrapiramidale symptomen en hyperthermie (Van den Broek e.a. 1988). Lithium heeft waarschijnlijk ook serotoneagonistische eigenschappen, zodat de pathogenese van een lithiumintoxicatie zou kunnen overlappen met die van het serotoninesyndroom.

Pathofysiologie

Serotonine passeert de bloed-hersenbarrière niet. L-tryptofaan, afkomstig uit de voeding, wordt door middel van een actief transportproces

via de bloed-hersenbarrière in het centraal zenuwstelsel opgenomen. In de serotonerge neuronen wordt L-tryptofaan vervolgens door hydroxylering en decarboxylering omgezet in serotonine. Serotonine stimuleert verschillende serotoninereceptoren. In een recent overzicht werden vijftien verschillende serotonine(sub)receptoren beschreven (Hoyer 1994). Vrijgekomen serotonine in de synapsspleet wordt voor een deel verwijderd via een actief heropname-transportstelsel en voor een deel in de synapsspleet afgebroken. Zowel TCA's als SSRI's remmen in wisselende mate de heropname van serotonine. Het belangrijkste enzym dat na heropname in de neuronen verantwoordelijk is voor de afbraak van serotonine, is monoamine-oxidase-A (MAO-A). Remming van dit enzym door MAO-remmers leidt tot een grotere beschikbaarheid van serotonine. In de meeste gevalsbeschrijvingen van het serotoninesyndroom is sprake van een combinatie van een MAO-remmer en een antidepressivum (SSRI of TCA), in mindere mate van combinaties met andere serotonineagonisten (lithium, L-tryptofaan, morfinepreparaten). Graham en Ilet (1988) wijzen erop dat dopamine, naast serotonine, een rol zou kunnen spelen in het ontstaan van een serotoninesyndroom door interactie tussen SSRI's en MAO-remmers.

Het ontstaan van het serotoninesyndroom lijkt bij proefdieren samen te hangen met de snelheid van accumulatie van serotonine in de synapsspleet en niet alleen met de absolute concentraties. Dieronderzoek heeft aannemelijk gemaakt dat activering van de serotonine-1A-receptoren cruciaal is in de pathogenese van het serotoninesyndroom (Verhoeven e.a. 1995). Op verschillende wijzen kan bij proefdieren de productie van serotonine in de neuronen worden gestimuleerd (Van Kempen 1994; Sternbach 1991): met precursors (bijv. L-tryptofaan), met serotoninereleasers (bijv. fenfluramine), met serotoninereceptoragonisten (bijv. buspirone, 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine, 8-hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetraline en methoxy-chlorophenylpiperazine), met afbraakremmers (bijv. MAO-remmers) en met heropname-remmers (SSRI's en sommige TCA's). Verder blijkt het ontstaan van het serotoninesyndroom geblokkeerd te kunnen worden door voorbehandeling met parachloorphenylalanine, een middel dat de synthese van serotonine remt door irreversibele binding aan het enzym L-tryptofaan-5-hydroxylase, dat noodzakelijk is voor de vorming van serotonine (Sternbach 1991).

In proefdieronderzoeken zijn aanwijzingen gevonden dat stimulatie van serotonine-1A-receptoren en serotonine-2-receptoren verantwoordelijk is voor de specifieke gedragingen en symptomen die het serotoninesyndroom kenmerken, afhankelijk van de receptor die gestimuleerd wordt. Het is mogelijk dat ook bij de mens activatie van de verschillende serotoninesubreceptoren leidt tot de verschillende aspecten van het serotoninesyndroom (Olivier 1994).

Het is op basis van literatuurgegevens onduidelijk in hoeverre seroto-

9-antagonisten het serotoninesyndroom kunnen afremmen. Non-selectieve serotonineantagonisten (bijv. methysergide en cyproheptadine) zouden daartoe wel in staat zijn (Sternbach 1991), selectieve serotonine-2-antagonisten (bijv. ketanserin en pipamperon) niet of slechts van bepaalde symptomen (Lucki e.a. 1984). In enkele gevalsbeschrijvingen zijn stoffen met selectieve serotonine-1A-antagonistische eigenschappen (bijv. propranolol) bij de mens in staat gebleken om het serotoninesyndroom af te remmen (Guze en Baxter 1986).

Farmacologische interacties

Lichte vormen van het serotoninesyndroom zijn beschreven bij toepassing van één enkel serotonerg werkend middel (L-tryptofaan, SSRI's en TCA's) in normale tot hoge doseringen (Smith en Prockop 1962; Lenzi e.a. 1993; Lejoyeux e.a. 1993). Het is niet duidelijk of het serotoninesyndroom dosisafhankelijk is of niet. In een aantal gevalsbeschrijvingen ontstond het serotoninesyndroom pas na verhoging van de dosis en in andere gevalsbeschrijvingen ontstond er geen recidief bij toepassing van hetzelfde middel in lagere doseringen (Bodner e.a. 1995).

In verreweg de meeste gevallen van een serotoninesyndroom is er sprake van interactie tussen meerdere serotonerg werkende psychofarmaca, die tezamen of snel na elkaar worden toegepast. Combinaties van een MAO-remmer met andere serotonerg werkende psychofarmaca zijn het meest berucht. Dergelijke combinaties kunnen leiden tot een snelle en sterke stijging van de serotonineconcentratie in de synapspleet. Van de MAO-remmers zijn de non-selectief en irreversibel werkende, zoals tranylcypromine en fenelzine, het meest riskant. Zij remmen het MAO-A- (en MAO-B-)enzymstelsel volledig, waardoor het ongeveer twee weken duurt voordat het MAO-enzym weer in normale concentraties is teruggekeerd (Nies en Robinson 1982). In proefdieronderzoeken lijkt tranylcypromine gevaarlijker dan fenelzine (Marley en Wozniak 1984). In veel gevalsbeschrijvingen waarin een serotoninesyndroom het gevolg is van interactie tussen MAO-remmers en SSRI's of TCA's, is sprake van geen of een te korte wash-out-periode tussen staken van het ene middel en starten van het tweede.

Moclobemide is een selectieve en reversibele MAO-A-remmer, die in hoge doseringen en in combinatie met SSRI's en TCA's eveneens in staat is gebleken om een serotoninesyndroom te veroorzaken. Neuvonen e.a. (1993) publiceerden vijf gevalsbeschrijvingen van een serotoninesyndroom met dodelijke afloop, na overdoseringen van moclobemide en clomipramine of moclobemide en citalopram. Het is de vraag of de combinatie van moclobemide in normale doseringen en serotonerg werkende antidepressiva (bijv. clomipramine en SSRI's), indien zorgvuldig toegepast, wel veilig en effectief zou kunnen zijn, bijvoorbeeld in het geval van therapieresistente depressies.

De eerste beschrijving van een serotoninesyndroom bij mensen betrof de interactie bij normale doseringen van clomipramine met clorgyline, een selectieve en irreversibele MAO-A-remmer (Insel 1982).

Selegiline, een selectieve MAO-B-remmer die onder andere wordt toegepast bij behandeling van de ziekte van Parkinson, kan eveneens aanleiding geven tot het ontstaan van een serotoninesyndroom in combinatie met bijvoorbeeld fluoxetine (Suchowersky en De Vries 1990), ondanks het feit dat bij de mens serotonine bij voorkeur wordt afgebroken door het MAO-A-enzym (Van Kempen 1994). Het is mogelijk dat selegiline in hogere doseringen het MAO-enzym non-selectief remt.

Van de combinaties van een MAO-remmer met een serotonerg werkend middel lijkt de combinatie met een SSRI het gevaarlijkst, op de voet gevolgd door de 'serotonerg werkende' TCA's, zoals clomipramine en imipramine. Desipramine, een TCA dat voornamelijk de heropname van noradrenaline remt, bleek in dieronderzoekingen niet in staat om samen met MAO-remmers een serotoninesyndroom te veroorzaken (Marley en Wozniak 1984).

Fluoxetine, een SSRI met een relatief lange eliminatie-halfwaardetijd, kan een serotoninesyndroom veroorzaken als bij de start van een ander middel geen rekening wordt gehouden met deze lange halfwaardetijd (Graham en Ilet 1988). Feighner e.a. (1990) beschreven de gevolgen van een gecombineerde behandeling met fluoxetine en tranylcypromine of fenelzine bij twaalf patiënten met een therapieresistente depressie. Zeven patiënten ontwikkelden een serotoninesyndroom, terwijl de overige vijf patiënten allen in ernstige mate serotonerge bijwerkingen vertoonden.

In de gevalbeschrijvingen over toxische interacties tussen TCA's en MAO-remmers was de volgorde in vrijwel alle gevallen, dat een TCA werd toegevoegd aan een lopende behandeling met een MAO-remmer. De toevoeging van een MAO-remmer aan een lopende behandeling met TCA's lijkt veiliger. Deze combinatie wordt door sommigen toegepast bij patiënten met therapieresistente depressies. Meerdere auteurs concluderen dat, wanneer deze behandeling zorgvuldig wordt toegepast, de incidentie van interacties, anders dan gewichtstoename en orthostatische hypotensie, niet hoger is dan bij monotherapie (Sethna 1974; White en Simpson 1981; Razani e.a. 1983; Pare 1985; Feighner e.a. 1985; Berlanga en Ortega-Soto 1995). Bij een gecombineerde behandeling worden als TCA's van keuze door een aantal auteurs trimipramine, desipramine en amitriptyline genoemd en als MAO-remmer van keuze fenelzine (White en Simpson 1981; Lader 1983). Aanbevolen wordt om bij gelijktijdige toepassing te starten met het TCA en de MAO-remmer in lage doseringen en langzaam op te klimmen tot de helft van de normale doseringen.

Andere serotonerge middelen waarvan ernstige interacties met

MAO-remmers zijn beschreven, zijn L-tryptofaan (Pare 1963), lithium (Brennan e.a 1988; Sternbach 1991), ecstasy (Kaskey 1992) en sommige morfinepreparaten, zoals meperidine (Stack e.a. 1988) en dextromethorphan (Rivers en Horner 1970). Er zijn ook enkele gevalbeschrijvingen van het serotoninesyndroom zonder betrokkenheid van MAO-remmers. In deze gevallen betrof het interacties tussen SSRI's en lithium (Muly e.a. 1993; Ohman e.a. 1993), SSRI's en carbamazepine (Dursun e.a. 1993), trazodone en buspirone (Goldberg en Huk 1992) en clomipramine en lithium (Kojima 1993).

Therapeutische mogelijkheden

Na het staken van de verantwoordelijke medicijnen verdwijnen de symptomen van een serotoninesyndroom meestal binnen enkele dagen, hoewel een mild delirant beeld soms langer blijft bestaan. De symptomen zijn ernstiger en duren langer als er irreversibele MAO-remmers zijn toegepast. Er zijn meerdere gevallen met een fatale afloop beschreven. Het spontane beloop is dus niet altijd gunstig. Mogelijkheden tot causale behandeling zijn, behalve het staken van de medicatie, helaas zeer beperkt.

De behandeling bestaat voornamelijk uit symptomatische maatregelen, zoals koeling, beademing, sedatie en spierverslapping. Dantroleen is een perifere spierverslapper die met succes wordt gebruikt ter bestrijding van de hyperthermie. Daarnaast zijn preventieve maatregelen belangrijk vanwege de kans op complicaties, zoals cardiale aritmieën, respiratoire insufficiëntie, hemostase en nierinsufficiëntie. Op incidentele basis zijn er wisselende resultaten beschreven van behandelingen met specifieke serotonineantagonisten, zoals chloorpromazine, cyproheptadine en methysergide (Sternbach 1991). Ritanserin en ketanserin zijn serotonine-2-antagonisten, die niet effectief zijn gebleken in dieronderzoekingen (Lucki e.a. 1984). Daarom valt van risperidon, een nieuwere serotonine-2-antagonist en dopamine-2-antagonist, eveneens weinig resultaat te verwachten. Blokkade van serotonine-1A-subreceptoren lijkt van cruciaal belang. Zo zijn er wel gunstige resultaten beschreven van behandeling met propranolol, waarschijnlijk vanwege de serotonine-1A-antagonistische werking (Sternbach 1991).

Conclusies

Het serotoninesyndroom is een potentieel letale complicatie van toepassing van (serotonerge) psychofarmaca met een karakteristieke symptomatologie, als gevolg van serotonerge hyperstimulatie waarbij de serotonine-1A-subreceptoren een centrale rol lijken te spelen. Het wordt meestal veroorzaakt door interactie van twee of meer serotonerge psychofarmaca, met name combinaties van irreversibele MAO-

remmers met andere antidepressiva (SSRI's en enkele TCA's). De kenmerkende symptomen zijn: hyperthermie, extrapiramidale symptomen, autonome functiestoornissen en bewustzijnsstoornissen. Daarmee vertoont het klinisch beeld een grote mate van overlap met andere centrale hyperthermiesyndromen zoals het maligne neurolepticasyndroom en het acute letale catatoniesyndroom.

Uiterste terughoudendheid dient ons inziens te worden betracht bij het behandelen van patiënten met meerdere serotonerg werkende antidepressiva tegelijkertijd of kort na elkaar. Combinaties van een MAO-remmer met TCA's worden door meerdere auteurs verdedigd als behandeloptie bij therapieresistente depressies, maar dienen met uiterste behoedzaamheid te worden toegepast. De vraag dringt zich op of in het geval van medicatieresistente depressies niet eerder de keuze zou moeten vallen op behandeling met ECT (Davidson e.a. 1978). Gecombineerde behandeling met irreversibele MAO-remmers en clomipramine of SSRI's is absoluut gecontraïndiceerd, gezien het grote risico op het ontstaan van een serotoninesyndroom.

Wanneer van een MAO-remmer wordt overgegaan op een TCA of SSRI, dient rekening te worden gehouden met de wash-out-periodes voor de verschillende antidepressiva. Na staken van de irreversibele MAO-remmers wordt geadviseerd om een wash-out-periode van twee weken in acht te nemen alvorens te starten met een SSRI of TCA. Na het staken van fluoxetine is een wash-out-periode van vijf weken vereist alvorens te mogen starten met een MAO-remmer. Voor de overige SSRI's en ook TCA's is een wash-out-periode van één week voldoende alvorens te mogen starten met een MAO-remmer.

Behandeling van het serotoninesyndroom is tot nog toe vooral symptomatisch. Over causale behandeling met behulp van serotonineantagonisten zijn nog slechts weinig empirische gegevens beschikbaar. Mogelijkerwijs is een behandelingspoging met propranolol de moeite waard.

Literatuur

- Baca, L., en L. Martinelli (1990), Neuroleptic malignant syndrome: a unique association with a tricyclic antidepressant. *Neurology*, 40, 1797-1798.
- Beaumont, G. (1973), Drug interactions with clomipramine (anafanil). *Journal of Internal Medicine Research*, 1, 480-484.
- Berlanga, C., en H.A. Ortega-Soto (1995), A 3-year follow-up of a group of treatment-resistant depressed patients with a MAOI/tricyclic combination. *Journal of Affective Disorders*, 34, 187-192.
- Bodner, R.A., T. Lynch, L. Lewis e.a. (1995), Serotonin syndrome. *Neurology*, 45, 219-223.
- Brennan, D., M.M. Manus, J. Howe e.a. (1988), Neuroleptic malignant syndrome without neuroleptics (letter). *British Journal of Psychiatry*, 152, 863.
- Broek, W.W. van den, A.M. van Hulst, J.L. Klompenhouwer e.a. (1988), Blijvende neurologische schade bij therapeutische lithiumconcentraties in het plasma. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 132, 2063-2066.

- Caroff, S.N., en S.C. Mann (1993), Neuroleptic malignant syndrome. *Medical Clinics of North America*, 77, 185-202.
- Caroff, S.N. (1980), The neuroleptic malignant syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 79-83.
- Davidson, J., M. McLeod, B. Law-Yone e.a. (1978), A comparison of electroconvulsive therapy and combined phenelzine-amitriptyline in refractory depression. *Archives of General Psychiatry*, 35, 639-642.
- Dursun, S.M., V.M. Matthew en M.A. Reveley (1993), Toxic serotonin syndrome after fluoxetine plus carbamazepine. *Lancet*, 342, 442-443.
- Feighner, J.P., J. Herbstein en N. Damlouji (1985), Combined MAOI, TCA and direct stimulant therapy of treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 46, 206-209.
- Feighner, J.P., W.F. Boyer, D.L. Tyler e.a. (1990), Adverse consequences of fluoxetine-MAOI combination therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 51, 222-225.
- Gerson, S.C., en R.J. Baldessarini (1980), Motor effects of serotonin in the central nervous system. *Life Science*, 27, 1435-1451.
- Goldberg, R.J., en M. Huk (1992), Serotonin syndrome from trazodone and buspirone. *Psychosomatics*, 33, 235-236.
- Graham, P.M., en K.F. Ilet (1988), Danger of MAOI therapy after fluoxetine withdrawal (letter). *Lancet*, 2, 1255-1256.
- Guze, B.H., en L.R. Baxter (1986), The serotonin syndrome: case responsive to propranolol (letter). *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 6, 119-120.
- Hoof, E. van, en H. de Cuyper (1987), Het maligne neuroleptisch syndroom, een literatuuroverzicht. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 29, 654-666.
- Hoyer, D. (1994), A new nomenclature for 5-HT receptors. In: M.D. Ferrari, G.M.J. van Kempen, P.R. Saxena e.a. (red.), *Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders*. Boerhaave Commissie voor PAOG, Leiden, p. 15-27.
- Insel, T.R., B.F. Roy, R.M. Cohen e.a. (1982), Possible development of the serotonin syndrome in man. *American Journal of Psychiatry*, 139, 954-955.
- Kaskey, G.B. (1992), Possible interaction between MAOI and 'Ecstasy'. *American Journal of Psychiatry*, 149, 411-412.
- Kellam, A.M.P. (1987), The neuroleptic malignant syndrome, so-called. *British Journal of Psychiatry*, 150, 752-759.
- Kempen, G.M.J. van (1994), 5-HT: biochemistry, physiology and metabolism. In: M.D. Ferrari, G.M.J. van Kempen, P.R. Saxena e.a. (red.), *Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders*. Boerhaave Commissie voor PAOG, Leiden, p. 1-12.
- Kempen, G.M.J. van (1995), Serotonine in de neurologie en de psychiatrie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2084-2088.
- Kline, S.S., L.S. Mauro, D.M. Scala-Barnett e.a. (1989), Serotonin syndrome versus neuroleptic malignant syndrome as a cause of death. *Clinical Pharmacology*, 8, 510-514.
- Kojima, H., T. Terao en R. Yoshimura (1993), Serotonin syndrome during clomipramine and lithium treatment. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1897.
- Lader, M. (1983), Combined use of tricyclic antidepressants and monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Clinical Psychiatry*, 44, 20-24.
- Lejoyeux, M., F. Rouillon en J. Ades (1993), Prospective evaluation of the serotonin syndrome in depressed inpatients treated with clomipramine. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 88, 369-371.
- Lenzi, A., S. Raffaelli en D. Marazziti (1993), Serotonin syndrome-like symptoms in a

- patient with obsessive-compulsive disorder, following inappropriate increase in fluvoxamine dosage. *Clinical Psychopharmacology*, 26, 100-101.
- Lucki, I., M.S. Nobler en A. Frazer (1984), Differential actions of serotonin antagonists on two behavioral models of serotonin receptor activation in the rat. *Journal of Pharmacological Experimental Therapy*, 1, 133-139.
- Mann, S.C., S.N. Caroff, H.R. Bleier e.a. (1986), Lethal catatonia. *American Journal of Psychiatry*, 143, 1374-1381.
- Marley, E., en K.M. Wozniak (1984), Interactions of non-selective monoamine oxidase inhibitors, tranylcypromine and nialamide with inhibitors of 5-hydroxytryptamine, dopamine or noradrenaline re-uptake. *Journal of Psychiatric Research*, 18, 199-203.
- Mast, R.C. van der, en P. Moleman (1988), Het delirium in het algemene ziekenhuis. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 132, 617-620.
- Muly, E.C., W. McDonald, D. Steffens e.a. (1993), Serotonin syndrome produced by a combination of fluoxetine and lithium. *American Journal of Psychiatry*, 150, 1565.
- Neuvonen, P.J., S. Pohjola-Sintonen, U. Taecke e.a. (1993), Five fatal cases of serotonin syndrome after moclobemide-citalopram or moclobemide-clomipramine overdoses (letter). *Lancet*, 342, 1419.
- Nies, A., en D.S. Robinson (1982), Monoamine oxidase inhibitors. In: E.S. Paykel (red.), *Handbook of affective disorders*. Churchill Livingstone, Edinburgh, p. 246-261.
- Oates, J.A., en A. Sjoerdsma (1960), Neurologic effects of tryptophan in patients receiving a monoamine oxidase inhibitor. *Neurology*, 10, 1076-1078.
- Ohman, R., en O. Spigset (1993), Serotonin syndrome induced by fluvoxaminelithium interaction. *Pharmacopsychiatry*, 26, 263-264.
- Olivier, B. (1994), Het serotonerge systeem in het centrale zenuwstelsel. In: M.D. Ferrari, G.M.J. van Kempen, P.R. Saxena e.a. (red.), *Serotonin (5-HT) in neurologic and psychiatric disorders*. Boerhaave Commissie voor PAOG, Leiden, p. 41-60.
- Pare, C.M.B. (1963), Potentiation of monoamine-oxidase inhibitors by tryptophan. *Lancet*, 2, 527-528.
- Pare, C.M.B. (1985), The present status of monoamine oxidase inhibitors. *British Journal of Psychiatry*, 146, 576-584.
- Razani, J., K.L. White, J. White e.a. (1983), The safety and efficacy of combined amitriptyline and tranylcypromine antidepressant treatment. *Archives of General Psychiatry*, 40, 657-661.
- Rivers, N., en B. Horner (1970), Possible lethal reaction between Nardil and dextromethorphan (letter). *Canadian Medical Association Journal*, 103, 85.
- Sethna, E.R. (1974), A study of refractory cases of depressive illnesses and their response to combined antidepressant treatment. *British Journal of Psychiatry*, 124, 265-272.
- Smith, B., en D.J. Prockop (1962), Central nervous system effects of ingestion of L-tryptophan by normal subjects. *New England Journal of Medicine*, 267, 1338-1341.
- Stack, C.G., P. Rogers en S.P.K. Linter (1988), Monoamine oxidase inhibitors and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, 60, 222-227.
- Stauder, K.H. (1934), Die tödliche Katatonie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 102, 614-634.
- Sternbach, H. (1991), The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 148,

705-713.

- Suchowersky, O., en J.D. de Vries (1990), Interaction of fluoxetine and selegeline (letter). *Canadian Journal of Psychiatry*, 35, 571-572.
- Verhoeven, W.M.A., J.B.G.M. Noten, S. Tuinier e.a. (1995), Het serotonine syndroom; een miskende complicatie van antidepressiva. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 139, 2073-2075.
- White, K., en G. Simpson (1981), Combined MAOI-Tricyclic antidepressant treatment: a reevaluation. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1, 264-282.
- Zwaan, W.A., en W.A. Nolen (1989), Behandeling van letale katatonie met dantroleen en elektroconvulsiotherapie. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 31, 333-341.

Summary: The serotonin syndrome, a review of the literature

The serotonin syndrome is a regularly documented life-threatening condition as the result of the (combined) application of serotonergic agents. Mentioning of the serotonin syndrome in the literature seems to increase since the introduction of the selective serotonin re-uptake inhibitors. Especially the combination of monoamine oxidase inhibitors with selective serotonin re-uptake inhibitors and some of the tricyclic antidepressants appears to be dangerous in this respect. This article provides a review of the literature with regard to symptomatology, diagnosis, pathophysiology, drug interactions and treatment options. Our purpose is to advance the recognition, treatment and prevention of this serious condition.

W. Otte is als arts-assistent psychiatrie in opleiding, thans werkzaam bij de Riagg RNO, daarvoor op de afdeling psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam - Dijkzigt. W.W. van den Broek is als psychiater werkzaam op de afdeling psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. T.K. Birkenhäger is als psychiater werkzaam op de afdeling biologische psychiatrie van het Psychiatrisch Centrum Bloemendaal te Den Haag. B.J.M. van de Wetering is als psychiater en hoofd polikliniek werkzaam op de afdeling psychiatrie van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt. Correspondentieadres: W. Otte, Riagg RNO, Polikliniek Psychiatrie, Postbus 4450, 3006 AL Rotterdam.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 19-11-1996.